

A305

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Mai 2001 (03.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/30372 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 38/13**,
9/20, 9/50, 9/51

BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 95A,
68199 Mannheim (DE). **BERNDL, Gunther** [DE/DE];
Am Dörrling 7, 67273 Herxheim (DE). **BINDER, Rudolf**
[DE/DE]; Ostpreussenstr. 18, 67551 Worms (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10205

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Oktober 2000 (17.10.2000)

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT**; 67056 Ludwigshafen (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): CA, CN, JP, US.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

(30) Angaben zur Priorität:
199 51 617.0 26. Oktober 1999 (26.10.1999) DE

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HEGER, Robert**
[DE/DE]; Liegnitzerstrasse 3, 69124 Heidelberg (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 01/30372 A2

(54) Title: PHARMACEUTICAL AGENT PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: ZUBEREITUNGEN PHARMAZEUTISCHER WIRKSTOFFE

(57) Abstract: The invention relates to solid pharmaceutical galenic forms comprising an agent in the form of a physical mixture of two different preparations with regard to the physical state of the agent.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft feste pharmazeutische Darreichungsformen, enthaltend einen Wirkstoff in Form einer physikalischen Mischung mindestens zweier hinsichtlich des physikalischen Zustands des Wirkstoffs verschiedener Zubereitungen.

Zubereitungen pharmazeutischer Wirkstoffe

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft feste Darreichungsformen eines pharmazeutischen Wirkstoffs, in denen eine physikalische Mischung mindestens zweier hinsichtlich des physikalischen Zustands des Wirkstoffs verschiedenen Zubereitungen des Wirkstoffs vorliegt.

- 10 Weiterhin betrifft die Erfindung Darreichungsformen, welche eine dritte hinsichtlich des physikalischen Zustands des Wirkstoffs verschiedene Zubereitung enthalten.

- Eine ganze Reihe von hoch wirksamen pharmazeutischen Wirkstoffen
- 15 bereitet hinsichtlich der Bioverfügbarkeit der Darreichungsformen große Probleme, insbesondere dann wenn im Rahmen einer Langzeittherapie gleichmäßige Blutplasmakonzentrationen erwünscht sind, aber zu hohe Blutplasmaspiegel wegen der starken Nebenwirkungen vermieden werden müssen. Dies gilt beispielsweise für viele
- 20 Immunsuppressiva, HIV-Therapeutika oder ZNS-aktive Substanzen.

- Cyclosporine, eine Reihe von unpolaren, cyclischen Oligopeptiden, zeichnen sich durch ihre immunsuppressive Wirkung aus. Unter ihnen hat vor allem das durch Fermentation gewonnene, aus
- 25 11 Aminosäuren bestehende, Cyclosporin A therapeutische Bedeutung gewonnen.

-
- Obwohl Cyclosporinformulierungen sowohl für orale als auch für intravenöse Anwendung entwickelt wurden, wird die orale
- 30 Verabreichung von Cyclosporin bevorzugt, da sie eine bessere Patientencompliance gewährleistet.

- Allerdings weist das mit einem Molekulargewicht von 1202 g/mol recht große Cyclosporin A eine hohe Lipophilie auf, welche sich
- 35 gleichzeitig in einer sehr geringen Wasserlöslichkeit äußert ($<0,004$ % m/V). Durch eine gewisse Löslichkeit in Ölen wie Olivenöl sowie in Ethanol wurde es möglich, Emulsionskonzentrate zu entwickeln, welche bei peroraler Verabreichung zu einer, wenn auch relativ variablen, Bioverfügbarkeit von circa 30 % führen
- 40 (Vgl. R.H. Müller et al. in "Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1997, S. 118-125).

- Derzeitig am Markt erhältliche perorale Formen sind dement-
- 45 sprechend entweder Emulsionskonzentrate zur Verabreichung als Lösungen oder in Kapseln gefüllte Mikroemulsionen. In beiden

Fällen werden Lösungsmittel wie Ethanol und/oder Öl zur Solubilisierung des Cyclosporins eingesetzt.

Dabei kann die Bioverfügbarkeit allerdings starken Schwankungen
5 im Bereich von 10 bis 60 % unterworfen sein. Diese Schwankungen stehen im Zusammenhang mit der galenischen Form und dem Zustand der Zubereitung im Gastrointestinaltrakt. Weiterhin hat die natürliche Fettverdauung einen signifikanten Einfluß auf die Absorption des peroral verabreichten Cyclosporins.

10

Auch in der WO 97/07787 werden Cyclosporinformulierungen beschrieben, die neben dem Wirkstoff ein alkanolisches Lösungsmittel wie Ethanol oder Propylenglycol sowie ein nichtionisches Polyoxyalkylenderivat als oberflächenaktive Substanz enthalten.

15

Nachteilig an solchen Formen ist jedoch zum einen, daß sie Lösungsmittel, vor allem Ethanol, enthalten, zum anderen, daß das Cyclosporin bei niedrigen Temperaturen dazu neigt, zu rekristallisieren, was hinsichtlich der Lagerstabilität

20 problematisch ist. Solche Präzipitate werden nämlich weitestgehend nicht absorbiert, so daß eine gleichmäßige Bioverfügbarkeit unter Umständen nicht gewährleistet ist.

Aus der EP-A 425 892 ist ein Verfahren zur Verbesserung der
25 Bioverfügbarkeit von pharmazeutischen Wirkstoffen mit Peptidbindungen bekannt, wobei eine Lösung des Wirkstoffs in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel mit einem wäßrigen Kolloid schnell vermischt wird, so daß der Wirkstoff in kolloid-disperser Form ausfällt.

30

In der WO 93/10767 sind perorale Applikationsformen für Peptidarzneimittel beschrieben, in denen das Arzneimittel in der Weise in eine Gelatinematrix eingebaut wird, daß die sich bildenden kolloidalen Teilchen ladungsneutral vorliegen. Nachteilig an

35 solchen Formen ist jedoch deren Neigung zum Ausflocken.

Weiterhin ist beispielsweise aus der EP-A 240 904 bekannt, daß molekulardisperse Verteilungen eines Wirkstoffs in einer Polymermatrix durch Schmelzextrusion erhalten werden können.

40

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, für die orale Verabreichung geeignete Darreichungsformen von schwer bioverfügbaren Wirkstoffen wie beispielsweise Cyclosporin zu finden, die frei von Lösungsmitteln sind und hinsichtlich ihrer Bioverfügbarkeit

45 mit den Mikroemulsionen vergleichbar sind.

Demgemäß wurden die eingangs definierten Darreichungsformen gefunden, in denen der Wirkstoff in Form einer physikalischen Mischung mindestens zweier hinsichtlich des physikalischen Zustands des Wirkstoffs verschiedenen Zubereitungen des Wirkstoffs vorliegt. Weiterhin wurden Arzneiformen gefunden, in denen zusätzlich eine dritte physikalisch verschiedene Form des Wirkstoffs vorliegt.

Erfindungsgemäß liegt der Wirkstoff in einer ersten Zubereitung (Komponente 1) in Form fester, röntgenamorpher Partikel kolloidaldispers verteilt in einer Matrix eines polymeren Hüllmaterials vor. In einer zweiten Zubereitung (Komponente 2) liegt der Wirkstoff molekulardispers verteilt in einer Hilfsstoffmatrix vor. In einer dritten physikalisch verschiedenen Form (Komponente 3) liegt der Wirkstoff in Form kristalliner Partikel vor.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich prinzipiell für alle schwer wasserlöslichen und schwer bioverfügbaren Wirkstoffe, insbesondere aber für Cyclosporin.

20

Erfindungsgemäß lassen sich alle Cyclosporine verarbeiten, bevorzugt ist jedoch Cyclosporin A. Cyclosporin A weist einen Schmelzpunkt von 148 bis 151°C auf und wird als farblos kristalline Substanz eingesetzt.

25

In der Komponente 1 ist der Wirkstoff in Form röntgenamorpher Partikel kolloidal in eine aus einem oder mehreren polymeren Stabilisatoren bestehende Hüllmatrix eingebettet. Als polymere Stabilisatoren eignen sich quellbare Schutzkolloide wie beispielsweise Rinder-, Schweine- oder Fischgelatine, Stärke, Dextrin, Pektin, Gummiarabicum, Ligninsulfonate, Chitosan, Polystyrolsulfonat, Alginate, Kasein, Kaseinat, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Milchpulver, Dextran, Vollmilch oder Magermilch oder Mischungen dieser Schutzkolloide. Weiterhin eignen sich Homo- und Copolymere auf Basis folgender Monomeren: Ethylenoxid, Propylenoxid, Acrylsäure, Maleinsäureanhydrid, Milchsäure, N-Vinylpyrrolidon, Vinylacetat, α - und β -Asparaginsäure. Besonders bevorzugt wird eine der genannten Gelatine-Typen eingesetzt, insbesondere sauer oder basisch abgebaute Gelatine mit Bloom-Zahlen im Bereich von 0 bis 250, ganz besonders bevorzugt Gelatine A 100, A 200, B 100 und B 200 sowie niedermolekulare, enzymatisch abgebaute Gelatinetypen mit der Bloom-Zahl 0 und Molekulargewichten von 15000 bis 25000 D wie zum Beispiel Collagel A und Gelitasol P (Firma Stoess, Eberbach) sowie Mischungen dieser Gelatine-Sorten.

- Weiterhin enthalten diese Zubereitungen niedermolekulare oberflächenaktive Verbindungen. Als solche eignen sich vor allem amphiphile Verbindungen oder Gemische solcher Verbindungen. Grundsätzlich kommen alle Tenside mit einem HLB-Wert von 5 bis 20 in Betracht. Als entsprechende oberflächenaktive Substanzen kommen beispielsweise in Betracht: Ester langkettiger Fettsäuren mit Ascorbinsäure, Mono- und Diglyceride von Fettsäuren und deren Oxyethylierungsprodukte, Ester von Monofettsäureglyceriden mit Essigsäure, Zitronensäure, Milchsäure oder Diacetylweinsäure, Polyglycerinfettsäureester wie z.B. das Monostearat des Triglycerins, Sorbitanfettsäureester, Propylenglykolfettsäureester, 2-(2'-stearoyllactyl)-milchsaure Salze und Lecithin. Bevorzugt wird Ascorbylpalmitat eingesetzt.
- 15 Die Mengen der verschiedenen Komponenten werden erfindungsgemäß so gewählt, daß die Zubereitungen 0,1 bis 70 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 40 Gew.-%, an Wirkstoff, 1 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 10 bis 60 Gew.-%, eines oder mehrerer polymerer Stabilisatoren und 0 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 20 Gew.-%, eines oder mehrerer niedermolekularer Stabilisatoren enthält. Die Gewichtsprozentangaben beziehen sich auf ein Trockenpulver.

- Zur Herstellung der ersten Zubereitungsform wird zunächst eine Lösung des Wirkstoffs in einem geeigneten Lösungsmittel hergestellt, wobei die Lösung in diesem Zusammenhang eine echte molekulardisperse Lösung oder eine Schmelzeemulsion bedeutet. ~~Als Lösungsmittel geeignet sind organische, mit Wasser mischbare Lösungsmittel, welche flüchtig und thermisch stabil sind und nur Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Sauerstoff enthalten.~~
- 25 ~~Als Lösungsmittel geeignet sind organische, mit Wasser mischbare~~ Lösungsmittel, welche flüchtig und thermisch stabil sind und nur Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Sauerstoff enthalten.
- 30 Zweckmäßigerweise sind sie zu mindestens 10 Gew.-% mit Wasser mischbar und weisen einen Siedepunkt von unter 200°C auf und/oder haben weniger als 10 Kohlenstoffatome. Bevorzugt sind entsprechende Alkohole, Ester, Ketone und Acetale. Insbesondere verwendet man Ethanol, n-Propanol, Isopropanol 1, 2-Butandiol-1-methyl-
- 35 ether, 1,2-Propandiol-1-n-propylether oder Aceton.

- Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung wird eine molekulardisperse Lösung des Wirkstoffs in dem gewählten Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von vorzugsweise 20 bis 150°C, innerhalb eines Zeitraums von weniger als 120 Sekunden, gelöst, wobei man gegebenenfalls bei einem Überdruck von bis zu 100 bar, vorzugsweise 30 bar, arbeiten kann.

- Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird die Wirkstoff-Lösung so hergestellt, daß man die Mischung aus Wirkstoff und Lösungsmittel innerhalb eines Zeitraums von weniger als 10 Sekunden über den Schmelzpunkt des Wirkstoffs auf 150 bis

240°C erwärmt, wobei gegebenenfalls bei einem Überdruck von bis zu 100 bar, vorzugsweise 30 bar, arbeiten kann.

Die Konzentration der so hergestellten Wirkstoff-Lösung beträgt
5 im allgemeinen 10 bis 500 g Wirkstoff pro 1 kg Lösungsmittel. In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens wird der niedermolekulare Stabilisator direkt zu der Wirkstoff-Lösung gegeben.

In einem sich daran anschließenden Verfahrensschritt wird die
10 Wirkstoff-Lösung mit einer wäßrigen Lösung des polymeren Hüllmaterials vermischt. Die Konzentration der Lösung des polymeren Hüllmaterials beträgt 0,1 bis 200 g/l, vorzugsweise 1 bis 100 g/l.

15 Um beim Mischvorgang möglichst kleine Teilchengrößen zu erzielen, empfiehlt sich ein hoher mechanischer Energieeintrag beim Vermischen der Wirkstoff-Lösung mit der Lösung des Hüllmaterials. Ein solcher Energieeintrag kann beispielsweise durch starkes Rühren oder Schütteln in einer geeigneten Vorrichtung erfolgen,
20 oder dadurch, daß man die beiden Komponenten mit hartem Strahl in eine Mischkammer einspritzt, so daß es zu einer heftigen Vermischung kommt.

Der Mischvorgang kann diskontinuierlich oder, bevorzugt, kontinuierlich erfolgen. Als Folge des Mischvorgangs kommt es zu einer Präzipitation des Wirkstoffs in Form fester, röntgenamorpher Partikel. Die so erhaltene kolloidale Suspension kann dann auf an
sich bekannte Weise in ein Trockenpulver überführt werden, beispielsweise durch Sprühtrocknung, Gefriertrocknung oder Trocknung
30 im Wirbelbett.

Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen verfährt man so, daß man den pH-Wert der Lösung des Hüllmaterials, insbesondere von Gelatine, und einer Lösung des Wirkstoffs so
35 einstellt, daß bei den sich bildenden Wirkstoff-Partikeln keine Ladungsneutralität auftritt, d.h., man darf den pH-Wert der Gelatinelösung nicht auf einen solchen Wert einstellen, daß sich bei Bildung der Partikel ein ladungsneutraler Zustand einstellt. Vorzugsweise stellt man die Partikel bei pH-Werten größer 7 her.

40

Der mittlere Teilchendurchmesser der festen Wirkstoffpartikel in der Matrix des polymeren Hüllmaterials beträgt 20 bis 1000 nm, vorzugsweise 100 bis 600 nm. Die sphärischen Wirkstoff-Partikel sind völlig röntgenamorph. Röntgenamorph bedeutet in diesem
45 Zusammenhang das Fehlen von Kristallinterferenzen bei Röntgenpulverdiagrammen (vgl. H.P. Klug, L.E. Alexander, "X-Ray Diffraction procedures for Polycrystalline and Amorphous

Materials, John Wiley, New York, 1959). Die Wirkstoff-Partikel zeichnen sich dadurch aus, daß sie nach Redispergieren bei einem pH-Wert größer 5 in wäßrigem Milieu negativ geladen sind.

- 5 In der zweiten Zubereitungsform liegt der Wirkstoff molekular-dispers verteilt in einer Hilfsstoffmatrix vor. Solche molekular-dispersen Verteilungen eines Wirkstoffs in einer Matrix werden auch als "feste Lösungen" bezeichnet (Vgl. Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300). Solche festen Lösungen können
- 10 nach dem Lösungsverfahren hergestellt werden, indem der Wirkstoff zusammen mit den die Hilfsstoffmatrix bildenden Komponenten in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst werden und anschließend das Lösungsmittel entfernt wird. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise Wasser, Ethanol, Isopropanol, Aceton, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Chloroform, Tetrahydrofuran, Toluol oder Methylethylketon in Betracht. Üblicherweise wird das
- 15 Lösungsmittel im Vakuum verdampft.

- Weiterhin können solche festen Lösungen nach dem Schmelze-
- 20 verfahren hergestellt werden, wobei der Wirkstoff und die die Hilfsstoffmatrix bildenden Einsatzstoffe in der Schmelze innig vermischt werden. Bevorzugt wird das Verfahren ohne Zugabe von Lösungsmitteln durchgeführt.
- 25 Das Schmelzeverfahren wird in einem Kneter oder einem Schneckenextruder durchgeführt. Geeignete Kneter sind beispielsweise Kneter der Firmen Haake oder Farrell.
-

- Bevorzugt erfolgt die Herstellung der Schmelze in einem
- 30 Schneckenextruder, besonders bevorzugt einem Doppelschneckenextruder mit und ohne Knetscheiben oder ähnlichen Mischelementen. Besonders bevorzugt sind gleichsinnig drehende Doppelschneckenextruder.
- 35 In Abhängigkeit von der Zusammensetzung erfolgt die Verarbeitung im allgemeinen bei Temperaturen von 40 bis 260°C, bevorzugt 50 bis 200°C.

- Die Einsatzstoffe können dem Extruder oder Kneter einzeln oder
- 40 als Vormischung zugeführt werden. Die Zugabe erfolgt bevorzugt in Form von pulverförmigen oder granulierten Vormischungen. So kann die flüssige oder ölige oberflächenaktive Substanz zuvor mit einem anderen Einsatzstoff zu einem rieselfähigen Granulat vermengt werden. Eine Zugabe der oberflächenaktiven Substanz in
- 45 flüssiger Form, beispielsweise über Flüssigkeitspumpen, die bei halbfesten Substanzen vorzugsweise beheizt werden, ist ebenfalls möglich.

Man kann auch zunächst den Wirkstoff in der oberflächenaktiven Substanz lösen und diese Mischung dann mit dem Polymer granulieren. Dabei muß der Wirkstoff selbst nicht schmelzen.

- 5 Bei temperaturempfindlichen Wirkstoffen kann es sich auch empfehlen, zunächst die anderen Einsatzstoffe aufzuschmelzen und dann erst den Wirkstoff zuzugeben.

- Die Einsatzstoffe werden demgemäß gemeinsam zu einer Schmelze
10 verarbeitet, welche durch Eintragen mechanischer Energie, insbesondere in Form von Scherkräften, zu einer homogenen Masse verarbeitet wird.

- Die homogene Schmelze wird anschließend durch eine Düse oder eine
15 Lochplatte extrudiert und der Formgebung unterworfen. Dies kann durch Abschlag des strangförmig austretenden Extrudats mit den üblichen Abschlagstechniken erfolgen, beispielsweise mit Hilfe rotierender Messer oder durch Druckluftabschlag, wobei Pellets oder Granulate entstehen. Weiterhin kann die Formgebung wie in
20 der EP-A 240 906 beschrieben erfolgen, indem das strangförmig austretende Extrudat zwischen zwei gegenläufig rotierende Kalandrierwalzen geführt und direkt zu Tabletten ausgeformt wird. Ebenso kann die Schmelze über den offenen Extruderkopf ausgefahren werden und nach Erstarren gegebenenfalls noch gemahlen
25 werden oder durch geeignete Granuliergeräte wie Walzenstühle oder Kompaktiereinheiten weiterverarbeitet werden.

-
- Als geeignete Matrixbildner können die zweiten Zubereitungsformen beispielsweise thermoplastisch verarbeitbare wasserlösliche oder
30 wasserquellbare Polymere enthalten. Wasserlöslich bedeutet, daß sich bei 25°C mindestens 1 g des Polymeren in 10 ml Wasser lösen. Wasserquellbar bedeutet, daß die Wasseraufnahme bei 25°C und 75 % relativer Luftfeuchte mehr als 1 Gew.-% beträgt, ohne daß sich das Polymer auflöst.

- 35 Geeignete Polymere sind beispielsweise Homo- und Copolymere des N-Vinylpyrrolidons mit K-Werten nach Fikentscher von 19 bis 100. Als Comonomere kommt insbesondere N-Vinylacetat in Betracht, weiterhin auch Vinylpropionat, Vinylcaprolactam oder Vinyl-
40 imidazol.

- Ebenso eignen sich auch Cellulosederivate beispielsweise Hydroxyalkylcellulosen wie Hydroxypropylcellulose, Alkyl-
cellulosen oder Alkyl-Hydroxyalkylcellulosen wie Hydroxypropyl-
45 methylcellulosen.

Weiterhin eignen sich Polyethylenglykole mit Molekulargewichten von 1500 bis 10 Mio D oder Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Block-copolymere.

Selbstverständlich können auch Mischungen aus den genannten Poly-
5 meren eingesetzt werden.

Als Matrixbildner kommen weiterhin Zuckeralkohole wie Erythritol, Isomalt, Mannit, Sorbit, Xylit oder Gemische solcher Zuckeralkohole in Betracht.

10

Weiterhin kann die Matrix noch pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe wie Füllstoffe, Schmiermittel, Formentrennmittel, Fließregulierungsmittel, Weichmacher, Farbstoffe, Aromastoffe und/oder Stabilisatoren in den hierfür üblichen Mengen enthalten.

15

Nach einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung können die Wirkstoff-Darreichungsformen eine dritte Zubereitungsform (Komponente 3) enthalten. In dieser Zubereitungsform liegt der Wirkstoff in Form von Partikeln vor, wobei der Wirkstoff in den Partikeln einen Kristallinitätsgrad von mindestens 20 % aufweist. Der Kristallinitätsgrad bezeichnet den Anteil der Wirkstoffsubstanz, der nicht amorph vorliegt. Der Wirkstoff kann in Komponente 3 auch in verschiedenen Kristallmodifikationen vorliegen.

20

Insbesondere liegt das Wirkstoff in dieser Zubereitungsform als kristalline Reinsubstanz ohne weitere Hilfsstoffe vor. Die Partikel weisen mittlere Durchmesser im Bereich von 0,05 bis 200 µm, bevorzugt 0,1 bis 50 µm, auf. Die kristallinen Partikel können durch an sich bekannte Mahlprozesse aus kristalliner Rohware erhalten werden. Geeignete Mahlprozesse sind beispielsweise Trocken- oder Naßvermahlung. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise Kugelmøhlen, Stiftmøhlen oder Luftstrahlmøhlen.

30

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen werden durch physikalisches Mischen der Komponenten 1, 2 und 3 erhalten. Bevorzugt liegt der Gesamtanteil an Wirkstoff der Komponente 1 im Bereich von 10 bis 70 Gew.-%, besonders bevorzugt von 20 bis 60 Gew.-%, der Komponente 2 im Bereich von 10 bis 70 Gew.-%, besonders bevorzugt von 20 bis 60 Gew.-%, und der Komponente 3 im Bereich von 0 bis 30 Gew.-%. Die physikalischen Eigenschaften der einzelnen Komponenten sind nach dem Mischen unverändert.

35

40

Die erfindungsgemäßen physikalischen Mischungen zweier oder dreier Zubereitungen des Wirkstoffs, in denen das Wirkstoff jeweils in einer anderen physikalischen Form vorliegt, lassen sich in allen hierfür geeigneten oralen Arzneiformen einsetzen. So kann man sie beispielsweise in Hart- oder Weichgelatine-

45

Kapseln füllen oder unter an sich bekannten Bedingungen zu Tabletten verpressen.

Überraschenderweise weisen die erfindungsgemäßen Darreichungs-
5 formen Bioverfügbarkeiten auf, die über denen der Einzelkomponenten liegen. Ein solcher synergistischer Effekt war für den Fachmann nicht zu erwarten.

Die Ergebnisse einer Hundestudie belegen die gute Bioverfüg-
10 barkeit der Darreichungsform im Vergleich zu einem Marktprodukt.

Herstellbeispiel 1

Herstellung eines Wirkstoff-Trockenpulvers mit einem Wirkstoff-
15 gehalt im Bereich von 10 Gew.-%

a) Herstellung des Mikronisats

20 3 g Cyclosporin A wurden in eine Lösung von 0,6 g Ascorbylpalmitat in 36 g Isopropanol bei 25°C eingerührt, wobei eine klare Lösung entstand.

25 Zur Ausfällung des Cyclosporin A in kolloiddisperser Form wurde diese molekulardisperse Lösung bei 25°C einer Mischkammer zugeführt. Dort erfolgte die Vermischung mit 537 g einer mittels 1 N NaOH auf pH 9,2 eingestellten wäßrigen Lösung von 14,4 g Gelatine B 100 Bloom und 12,6 g Lactose
30 in vollentsalztem Wasser. Der gesamte Prozeß erfolgte unter Druckbegrenzung auf 30 bar. Nach dem Mischen wurde eine kolloiddisperse Cyclosporin A-Dispersion mit einem weiß-trüben Farbton erhalten.

35 Durch quasielastische Lichtstreuung wurde die mittlere Teilchengröße zu 256 nm bei einer Varianz von 31 % bestimmt. Mittels Fraunhofer-Beugung wurde der Mittelwert der Volumenverteilung zu $D(4,3) = 0,62 \mu\text{m}$ bei einem Feinanteil der Verteilung von 99,2 < 1,22 μm bestimmt.

40 b) Trocknung der Dispersion a) zu einem nanopartikulären Trockenpulver

45 Sprühtrocknung des Produktes 1a) ergab ein nanopartikuläres Trockenpulver. Der Wirkstoffgehalt im Pulver wurde chromatographisch zu 9,95 Gew.-% bestimmt. Das Trockenpulver löst sich in Trinkwasser unter Ausbildung einer weiß-trüben Dispersion (Hydrosol).

Herstellbeispiel 2

Herstellung eines Cyclosporin-Trockenpulvers mit einem Wirkstoffgehalt im Bereich von 15 Gew.-%

5

a) Herstellung des Mikronisats

3 g Cyclosporin A wurden in eine Lösung von 0,6 g Ascorbylpalmitat in 18 g Isopropanol und 18 g vollentsalztem Wasser bei 25°C eingerührt. Diese Lösung wurde durch Erhitzen in einem Wärmeaustauscher in den molekular gelösten Zustand überführt. Die Verweilzeit der Cyclosporin-Lösung im Wärmeaustauscher betrug 90 sec, wobei eine Temperatur von maximal 135°C nicht überschritten wurde.

15

Zur Ausfällung des Cyclosporin A in kolloiddisperser Form wurde diese molekulardisperse Lösung bei 135°C einer Mischkammer zugeführt. Dort erfolgte die Vermischung mit 393,9 g einer mittels 1 N NaOH auf pH 9,2 eingestellten wäßrigen Lösung von 9,2 g Gelatine A 100 Bloom und 6,1 g Lactose in vollentsalztem Wasser. Der Prozeß erfolgte unter Druckbegrenzung auf 30 bar, um ein Verdampfen des Wassers zu verhindern. Nach dem Vermischen wurde eine kolloiddisperse Cyclosporin A-Dispersion mit einem weiß-trüben Farbton erhalten.

25

Durch quasi-elastische Lichtstreuung wurde die mittlere Teilchengröße zu 285 nm bei einer Varianz von 48 % bestimmt. Mittels Fraunhofer-Beugung wurde der Mittelwert der Volumenverteilung zu $D(4,3) = 0,62 \mu\text{m}$ bei einem Feinanteil der Verteilung von 99,8 % $<1,22 \mu\text{m}$ bestimmt

30

b) Trocknung der Dispersion 2a) zu einem Trockenpulver

Sprühtrocknung der Dispersion führte zu einem nanopartikulären Trockenpulver. Der Wirkstoffgehalt im Trockenpulver wurde chromatographisch zu 15,9 Gew.-% bestimmt. Das Trockenpulver löst sich in Trinkwasser unter Ausbildung einer weiß-trüben Dispersion.

40

Durch quasielastische Lichtstreuung wurde die mittlere Teilchengröße sofort nach dem Redispergieren zu 376 nm bei einer Varianz von 38 % bestimmt. Mittels Fraunhofer Beugung wurde der Mittelwert der Volumenverteilung zu $D(4,3) = 0,77 \mu\text{m}$ bei einem Feinanteil der Verteilung von 84,7 % $<1,22 \mu\text{m}$ bestimmt.

45

5 Gefriertrocknung des Produktes führte zu einem nanopartikulären Trockenpulver. Der Wirkstoffgehalt im Pulver wurde chromatographisch zu 16,1 Gew.-% Cyclosporin bestimmt. Das Trockenpulver löste sich in Trinkwasser zu einem weiß-trüben Hydrosol.

10 Durch quasi-elastische Lichtstreuung wurde die mittlere Teilchengröße sofort nach dem Redispergieren zu 388 nm bei einer Varianz von 32 % bestimmt. Mittels Fraunhofer-Beugung wurde der Mittelwert der Volumenverteilung zu $D(4,3) = 0,79 \mu\text{m}$ bei einem Feinanteil der Verteilung von 82,4 % $<1,22 \mu\text{m}$ bestimmt.

Herstellbeispiel 3

15 Analog Beispiel 2a) wurde eine kolloiddisperse Cyclosporin A-Dispersion aus 4,5 g Cyclosporin A, 0,9 g Ascorbylpalmitat, 9,6 g Gelatine A 100 Bloom und 7,2 g Lactose hergestellt.

20 Durch quasi-elastische Lichtstreuung wurde die mittlere Teilchengröße zu 280 nm bei einer Varianz von 21 % bestimmt. Mittels Fraunhofer-Beugung wurde der Mittelwert der Volumenverteilung zu $D(3,4) = 0,62 \mu\text{m}$ bei einem Feinanteil der Verteilung von 99,2 % $<1,2 \mu\text{m}$ bestimmt.

25 b) Trocknung der Dispersion 3a) zu einem nanopartikulären Trockenpulver

30 Durch Sprühtrocknung wurde ein nanopartikuläres Trockenpulver mit einem Cyclosporin A-Gehalt (chromatographisch bestimmt) von 19,9 Gew.-% erhalten. Das Trockenpulver löste sich in Trinkwasser unter Ausbildung einer weiß-trüben Dispersion (Hydrosol).

35 Durch quasi-elastische Lichtstreuung wurde die die mittlere Teilchengröße sofort nach dem Redispergieren zu 377 nm bei einer Varianz von 45 % bestimmt. Mittels Fraunhofer Beugung wurde der Mittelwert der Volumenverteilung zu $D(4,3) = 0,62 \mu\text{m}$ bei einem Feinanteil der Verteilung von 83,3 %
40 $<1,2 \mu\text{m}$ bestimmt.

Herstellbeispiel 4

Analog Herstellbeispiel 3 wurde eine Zubereitung hergestellt, bei
45 der als Hüllmatrixmaterial Fischgelatine mit Molgewichtsanteilen von 10^3 bis 10^7 D eingesetzt wurde.

Herstellbeispiel 5

Herstellung einer festen Lösung von Cyclosporin durch Schmelzextrusion

5

Die Herstellung erfolgte in einem Doppelschneckenextruder ZKS30 der Fa. Werner & Pfleiderer bei einem Durchsatz von 2 kg/Stunde. Die Formgebung des noch plastischen Extrudats erfolgte wie in der EP-A 240 960 beschrieben durch Kalandrierung. Verarbeitet wurde

- 10 eine Mischung aus 65 Gew.-% eines Polyvinylpyrrolidons mit dem K-Wert 12, 15 Gew.-% Poloxamer 407 und 20 Gew.-% Cyclosporin. Temperatur der Schüsse: 50, 88, 128, 131, 127, 126°C; Düse: 120°C.

- 15 Die kalandrierten Formen wurden mittels einer Luftstrahlmühle vermahlen, so daß 95 % der Teilchen einen Durchmesser <10 µm aufwies.

Herstellbeispiel 6

20

Analog zu Beispiel 5 wurde eine Mischung aus 80 Gew.-% eines Copolymerisats aus 60 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat sowie 20 Gew.-% Cyclosporin verarbeitet.

Temperatur der Schüsse: 55, 110, 140, 137, 136, 141°C;

- 25 Düse: 140°C.

Pharmakokinetische Eigenschaften der Zubereitungsformen

Blutspiegelkinetik am Hund: Allgemeine Methode

30

Cyclosporin wurde in der entsprechenden Zubereitung Beagle-Hunden mit einem Gewicht im Bereich von 8 bis 12 kg entweder oral als feste Form oder mittels Schlundsonde bei flüssigen Formen verabreicht. Flüssige Formen wurden in 50 ml Wasser gegeben und

- 35 mit weiteren 50 ml Wasser nachgespült. Feste Formen wurden ohne Wasser verabreicht. Den Tieren wurde 16 h vor der Substanzgabe das Futter entzogen, eine erneute Fütterung erfolgte 4 h nach Substanzgabe. Den Hunden wurde vor Substanzgabe und im Zeitraster bis 32 h nach Substanzgabe aus der Vena jugularis oder der Vena cephalica antebrachii in heparinisierten Gefäßen Blut entnommen. Das Blut wurde tiefgefroren und bis zur analytischen Aufarbeitung bei -20°C aufbewahrt. Die Blutspiegelbestimmung erfolgte durch eine validierte, intern standardisierte GC-MS-Methode.

45

Form 1 (zum Vergleich):

Sandimmun Optoral, Kapsel, 100 mg Wirkstoff

Form 2:

- 5 Trockenpulver gemäß Herstellbeispiel 2, Wirkstoffdosis 100 mg;
Verabreichung als Hydrosol

Form 3:

Extrudat gemäß Herstellbeispiel 5, Wirkstoffdosis 100 mg;

- 10 Verabreichung als Tablette

Form 4:

Kombination aus Trockenpulver gemäß Beispiel 2 und Extrudat gemäß
Beispiel 5, Wirkstoffdosis im Trockenpulver 50 mg und im Extrudat

- 15 50 mg

Flächen unter den Blutspiegelkurven und relative Bioverfügbarkeit

Tabelle

20

Form 1 (Sandimmun Optoral)

	Para- meter	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	Tier 6	Mittelw.	Median
25	t _{max}	2,0	2,0	2,0	1,0	2,0	2,0		2,0
	C _{max}	1030,0	1062,0	865,0	387,0	1799,0	869,0	1002,0	949,5
	AUC	5781,8	6487,8	6497,0	2403,6	7892,2	7047,8	6018,4	6492,4
	AUC/ dose	734,7	855,9	759,9	288,5	947,4	846,1	738,8	803,0
30	BV %	99	116	103	39	128	114	100	100

AUC: Area under the curve

BV: Bioverfügbarkeit

t_{max}: [h]

- 35 C_{max}: [ng/ml]

Form 2

	Para- meter	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	Tier 6	Mittelw.	Median
40	t _{max}	2,0	1,0	2,0	1,0	2,0	2,0	1,7	2,0
	C _{max}	488,0	821,0	783,0	985,0	737,0	1088,0	817,0	802,0
	AUC	2441,5	3519,8	3712,8	4094,8	3117,0	4964,5	3641,7	3616,3
	AUC/ dose	290,5	423,9	427,0	458,6	349,1	585,8	424,0	429,9
45	BV %	49	73	72	77	59	98	71	72

Form 3

	Para- meter	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	Tier 6	Mittelw.	Median
5	tmax	3,0	2,0	1,0	1,0	2,0	2,0	2,0	1,9
	Cmax	692,0	738,0	772,0	1065,0	525,0	481,0	715,0	712,6
	AUC	2870,5	2830,3	2758,0	3597,3	1899,0	2003,0	2794,1	2678,9
	AUC/ dose	413,4	441,5	402,7	478,4	341,8	310,5	408,0	399,5
10	BV %	69	74	68	80	57	52	67	68

Form 4

	Para- meter	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Tier 5	Tier 6	Mittelw.	Median
15	tmax	2,0	2,0	0,5	1,0	1,0	1,0		1,0
	Cmax	1132,0	1314,0	6024,0	1013,0	894,0	1579,0	1992,7	1223,0
	AUC	4292,0	5214,3	11519,5	3931,3	3271,0	5189,3	5569,5	4740,6
	AUC/ dose	510,7	641,4	1324,7	440,3	366,4	612,3	649,3	561,5
20	BV %	86	108	222	74	61	103	109	94

25

30

35

40

45

Patentansprüche

1. Feste pharmazeutische Darreichungsform, enthaltend einen
5 Wirkstoff in Form einer physikalischen Mischung mindestens
zweier hinsichtlich des physikalischen Zustands des Wirk-
stoffs verschiedener Zubereitungen.
2. Feste Darreichungsform nach Anspruch 1, enthaltend eine erste
10 Zubereitung (Komponente 1), in der der Wirkstoff in Form
fester röntgenamorpher Partikel kolloidaldispers in eine
Hüllmatrix eingebettet ist, und eine zweite Zubereitung
(Komponente 2), in der der Wirkstoff molekulardispers in
einer Hilfsstoffmatrix vorliegt.
- 15 3. Feste Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, enthaltend
ein dritte hinsichtlich des physikalischen Zustands des Wirk-
stoffs verschiedene Zubereitung (Komponente 3).
- 20 4. Feste Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
enthaltend als Komponente 3 Wirkstoffpartikel, in denen der
Wirkstoff einen Kristallinitätsgrad von mindestens 20 % auf-
weist.
- 25 5. Feste Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in
der die Wirkstoffpartikel der Komponente 1 einen mittleren
Teilchendurchmesser von 0,02 bis 1 μm aufweisen.
-
6. Feste Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
30 in der die Hüllmatrix der Komponente 1 aus einem oder mehre-
ren polymeren Schutzkolloiden besteht.
7. Feste Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 5, in
der die Hilfsstoffmatrix der Komponente 2 ein oder mehreren
35 wasserlösliches Polymer enthält.
8. Feste Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
enthaltend 10 bis 90 Gew.-% des Wirkstoffs in Komponente 1
und 10 bis 90 Gew.-% des Wirkstoffs in Komponente 2.

40

45

9. Feste Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Komponente 3 in verschiedenen Kristallmodifikationen vorliegt.
- 5 10. Feste Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 8, enthaltend 20 bis 60 Gew.-% des Wirkstoffs in Komponente 1, 20 bis 60 Gew.-% des Wirkstoffs in Komponente 2 und 0 bis 30 Gew.-% des Wirkstoffs in Komponente 3.
- 10 11. Feste Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 9, enthaltend als Wirkstoff Cyclosporin.

15

20

25

30

35

40

45

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Mai 2001 (03.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/30372 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 38/13**,
9/20, 9/50, 9/51

68199 Mannheim (DE). **BERNDL, Gunther** [DE/DE];
Am Dörling 7, 67273 Herxheim (DE). **BINDER, Rudolf**
[DE/DE]; Ostpreussenstr. 18, 67551 Worms (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10205

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF AKTIENGE-
SELLSCHAFT**; 67056 Ludwigshafen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Oktober 2000 (17.10.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): CA, CN, JP, US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 51 617.0 26. Oktober 1999 (26.10.1999) DE

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
67056 Ludwigshafen (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 1. November 2001

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HEGER, Robert**
[DE/DE]; Liegnitzerstrasse 3, 69124 Heidelberg (DE).
BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 95A,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 01/30372 A3

(54) Title: PHARMACEUTICAL AGENT PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: ZUBEREITUNGEN PHARMAZEUTISCHER WIRKSTOFFE

(57) Abstract: The invention relates to solid pharmaceutical galenic forms comprising an agent in the form of a physical mixture of two different preparations with regard to the physical state of the agent.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft feste pharmazeutische Darreichungsformen, enthaltend einen Wirkstoff in Form einer physikalischen Mischung mindestens zweier hinsichtlich des physikalischen Zustands des Wirkstoffs verschiedener Zubereitungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/10205

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K38/13 A61K9/20 A61K9/50 A61K9/51

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 16438 A (CORTECS) 22 June 1995 (1995-06-22) claims 1-3, 11-14 page 2, line 29 - line 30 page 5, line 31 - line 33 example 3	1-11
A	WO 93 10767 A (ALFATEC) 10 June 1993 (1993-06-10) cited in the application claims	1-11
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 April 2001

Date of mailing of the international search report

14/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

PCF/EP 00/10205

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199212 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1992-092932 XP002165957 & JP 04 036237 A (TAIHO PHARM CO LTD), 6 February 1992 (1992-02-06) abstract</p> <p>---</p>	1,8,10
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 198829 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B07, AN 1988-202954 XP002165958 & JP 63 141923 A (TAISHO PHARM CO LTD), 14 June 1988 (1988-06-14) abstract</p> <p>---</p>	1,8,10
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 04, 30 April 1999 (1999-04-30) & JP 11 021233 A (TAISHO PHARMACEUT CO LTD), 26 January 1999 (1999-01-26) abstract</p> <p>-----</p>	1,8,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/10205

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9516438 A	22-06-1995	AU 702464 B	25-02-1999
		AU 1196795 A	03-07-1995
		BR 9408294 A	26-08-1997
		CA 2179041 A	22-06-1995
		CN 1137235 A	04-12-1996
		EP 0734253 A	02-10-1996
		JP 9506606 T	30-06-1997
		NZ 277074 A	26-01-1998
		SG 64292 A	27-04-1999
		US 6153218 A	28-11-2000
		ZA 9409931 A	13-06-1996
WO 9310767 A	10-06-1993	DE 4140177 A	09-06-1993
		DE 4140178 A	09-06-1993
		DE 4140186 A	09-06-1993
		DE 4140195 A	17-06-1993
		AT 134875 T	15-03-1996
		AT 137962 T	15-06-1996
		AU 671964 B	19-09-1996
		AU 3080192 A	28-06-1993
		AU 671965 B	19-09-1996
		AU 3080292 A	28-06-1993
		CA 2125282 A	10-06-1993
		CA 2125284 A	10-06-1993
		WO 9310768 A	10-06-1993
		DE 59205625 D	11-04-1996
		DE 59206324 D	20-06-1996
		DK 615444 T	08-07-1996
		DK 615445 T	03-06-1996
		EP 0615444 A	21-09-1994
		EP 0615445 A	21-09-1994
		ES 2085656 T	01-06-1996
		ES 2087565 T	16-07-1996
		GR 3019608 T	31-07-1996
		GR 3020248 T	30-09-1996
		US 5932245 A	03-08-1999
		US 5614219 A	25-03-1997
JP 4036237 A	06-02-1992	NONE	
JP 63141923 A	14-06-1988	JP 2093986 C	02-10-1996
		JP 8016053 B	21-02-1996
JP 11021233 A	26-01-1999	NONE	

PC 7/EP 00/10205

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
------------	--	--------------------

Seite 2 von 2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10205

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9516438 A	22-06-1995	AU 702464 B AU 1196795 A BR 9408294 A CA 2179041 A CN 1137235 A EP 0734253 A JP 9506606 T NZ 277074 A SG 64292 A US 6153218 A ZA 9409931 A	25-02-1999 03-07-1995 26-08-1997 22-06-1995 04-12-1996 02-10-1996 30-06-1997 26-01-1998 27-04-1999 28-11-2000 13-06-1996
WO 9310767 A	10-06-1993	DE 4140177 A DE 4140178 A DE 4140186 A DE 4140195 A AT 134875 T AT 137962 T AU 671964 B AU 3080192 A AU 671965 B AU 3080292 A CA 2125282 A CA 2125284 A WO 9310768 A DE 59205625 D DE 59206324 D DK 615444 T DK 615445 T EP 0615444 A EP 0615445 A ES 2085656 T ES 2087565 T GR 3019608 T GR 3020248 T US 5932245 A US 5614219 A	09-06-1993 09-06-1993 09-06-1993 17-06-1993 15-03-1996 15-06-1996 19-09-1996 28-06-1993 19-09-1996 28-06-1993 10-06-1993 10-06-1993 10-06-1993 11-04-1996 20-06-1996 08-07-1996 03-06-1996 21-09-1994 21-09-1994 01-06-1996 16-07-1996 31-07-1996 30-09-1996 03-08-1999 25-03-1997
JP 4036237 A	06-02-1992	KEINE	
JP 63141923 A	14-06-1988	JP 2093986 C JP 8016053 B	02-10-1996 21-02-1996
JP 11021233 A	26-01-1999	KEINE	